

**TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG  
ZUR KLÄRUNG DES PARADOXEN  
AMPHETAMINEFFEKTES UNTER BESONDERER  
BERÜCKSICHTIGUNG DES  
NORADRENALIN-STOFFWECHSELS**

Hartwig Volbehr

1973





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554605\\_0031](https://archive.org/details/IA41554605_0031)



Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München

(Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie)

Direktor: Prof. Dr. G. Peters

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ZUR KLÄRUNG DES  
PARADOXEN AMPHETAMINEFFEKTES UNTER BESONDERER  
BERÜCKSICHTIGUNG DES NORADRENALIN - STOFFWECHSELS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Hartwig Volbehr

aus

München

1.Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. N. Matussek

2.Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.3.1973



Für die Einführung in den Problemkreis und die Überlassung der Arbeit danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. N. Matussek.

Zu Dank verpflichtet bin ich ferner Herrn Dr. M. Ackenheil und Herrn Dr. W. Ladisich für ihre Unterstützung bei der Arbeit.



# Inhaltsverzeichnis

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| Einleitung .....                                       | 1  |
| Problemstellung und Zielsetzung .....                  | 7  |
| Methoden und Material .....                            | 9  |
| Ergebnisse .....                                       | 13 |
| Amphetamin - $H^3$ -NA .....                           | 13 |
| Ro 4-1284 - Amphetamin - $H^3$ -NA .....               | 14 |
| DMI - Amphetamin - $H^3$ -NA .....                     | 14 |
| DMI - Ro 4-1284 - $H^3$ -NA .....                      | 15 |
| DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin .....                     | 15 |
| a) Quantitative Messung des paradoxen Amphetamin=      |    |
| effektes .....                                         | 15 |
| b) Paradoxe Amphetamineffekt in Abhängigkeit           |    |
| von der Amphetamindosis .....                          | 17 |
| c) DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin - $H^3$ -NA .....      | 18 |
| Die Wirkung von p-Chlorphenylalanin und Brom-LSD       |    |
| auf die DMI—Ro 4-1284 Hyperaktivität und den           |    |
| paradoxen Amphetamineffekt .....                       | 20 |
| Einfluß von Iproniazid auf das Verhalten nach          |    |
| DMI - Ro 4-1284 .....                                  | 21 |
| a) Verhalten bei steigender Iproniaziddosis und        |    |
| DMI - Ro 4-1284 .....                                  | 22 |
| b) Iproniazid (50 mg/kg) - $H^3$ -NA .....             | 22 |
| c) Iproniazid (50 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 - $H^3$ -NA | 22 |
| d) Iproniazid (20 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 - $H^3$ -NA | 24 |
| e) Iproniazid (10 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 - $H^3$ -NA | 24 |

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Unterschiedliche Verhaltensreaktion der Ratten vom<br>Typ "München" und Typ "Hannover" und Unterschiede<br>im NA-Metabolitenmuster ..... | 25 |
| DMI - Ro 4-1284 - Pyrogallol - Amphetamin - $H^3$ NA .....                                                                               | 26 |
| Intracisternale Injektion von NM, NA und Dopamin .....                                                                                   | 26 |
| Diskussion .....                                                                                                                         | 28 |
| Die Hyperaktivität nach DMI - Ro 4-1284 und der<br>paradoxe Amphetamineffekt .....                                                       | 28 |
| Versuchsreihe mit Iproniazid .....                                                                                                       | 31 |
| Die weiteren Versuche zur Erhärtung der Arbeits=<br>hypothese .....                                                                      | 33 |
| Der Mechanismus der Amphetaminwirkung auf den<br>NA-Stoffwechsel .....                                                                   | 35 |
| Zusammenfassung .....                                                                                                                    | 37 |
| Literaturverzeichnis .....                                                                                                               | 39 |

## E i n l e i t u n g

Paradoxe Reaktionen wurden bereits für mehrere Substanzen beschrieben, die auf den Stoffwechsel des Noradrenalin (NA) einwirken, z.B. für Imipramin, Kokain und Amphetamin (SPOFFORD u. SIGG, 1960; SCHAEPI, 1960; DAY u. RAND, 1963; HAEFELY et al., 1964; EBLE u. RUDZIK, 1966). Es sind verschiedene biochemische und pharmakologische Wirkungsmechanismen dafür diskutiert, jedoch noch nicht experimentel geprüft worden.

Auch der von MATUSSEK und RÜTHER (1965) beschriebene paradoxe Amphetamineffekt wurde bisher nicht auf den ihm zugrundeliegenden Wirkungsmechanismus hin experimentell untersucht. Die Autoren hatten im Verhaltensexperiment mit Ratten beobachtet, wie das Hyperaktivitätssyndrom nach Desmethyl-Imipramin (DMI) und Benzoquinolizin durch Amphetamin in eine anhaltende Sedierung übergeführt wurde.

Dieser Effekt findet eine interessante klinische Parallele in der paradoxen sedativen Wirkung von Amphetamin auf hyperkinetische Kinder (SPRINGER, 1960; KUMAR, 1964; CONNERS 1964; CONNERS u. EISENBERG, 1967) und auf agitierte schizophrene Patienten (BISCHOFF, 1951). So berichten CONNERS und EISENBERG, daß Kinder, die sich in der Schule wegen hyperaktivem, aggressivem und störrischem Verhalten nicht anpassen konnten, durch chronische Amphetamin oder Methylphenidat Verabreichung in ihrem Verhalten stark gebessert wurden, ohne daß Nebenwirkungen wie Erregtheit oder Schlaflosigkeit auftraten.

Ähnliches berichten auch CUTTS und JASPER (1949) und LINSLEY und HENRY (1942), die bei verhaltensschwierigen Kindern in etwa der Hälfte der Fälle bemerkenswerte Besserung mit Benzedrin erzielten. BISCHOFF (1951) beschreibt Versuche mit 15 agitierten Schizophrenen: Bei einer Dosis von 20 bis 40 mg Aktidron oder Benzedrin sei nach kurzer Erregungsphase Entspannung und Schlaf eingetreten. Er schließt mit der Bemerkung: "Diese Erfolge erwarten doch in seltsamer Weise den Befund, daß Weckamine bei erregten schizophrenen Zuständen in paradoxer Weise beruhigen können."

Alle Substanzen, die an dem von MATUSSEK und RUTHER beschriebenen paradoxen Amphetamineffekt beteiligt sind (DMI, Benzoquinolizin und Amphetamin), erzeugen, neben der Wirkung auf andere biogene Amine, deutliche Veränderungen im NA - Stoffwechsel des Zentralnervensystems (ZNS). Die Rolle von zentralem NA für die pharmakologische Wirkung des Amphetamin wurde von VOGT (1954) allein schon aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit vermutet. Sie hatte außerdem eine Abnahme des endogenen Aminspiegels beobachtet. Der enge Zusammenhang zwischen Amphetaminwirkung und NA ist seither häufig untersucht worden und gilt als gesichert (AAELROD, 1970; CARLSSON, 1970; FUXE u. UNGERSTEDT, 1970; GLOWINSKI, 1970). Die nach DMI - Benzoquinolizin auftretenden kataleptischen bzw. hyperaktiven Zustände gehen ebenfalls mit deutlichen Veränderungen im NA - Stoffwechsel einher (SULSER et al., 1964; MATUSSEK u. RUTHER, 1965; SULSER u. SOROKO, 1965). Es wird heute allgemein angenommen, daß

psychomotorische Reaktionen in enger Beziehung zum NA - System des ZNS stehen.

Es muß aber im Auge behalten werden, daß auch die anderen zentralen Neurotransmitter Dopamin und Serotonin am paradoxen Amphetamineffekt mitbeteiligt sein könnten. Dopamin dürfte weniger in Frage kommen, da es vorwiegend für die nach Amphetamin entstehenden Stereotypien verantwortlich ist (RANDRUP u. MUNKVAD, 1970). Serotonin soll zwar auf die lokomotorische Aktivität ebenfalls keinen Einfluß haben (V.ROSSUM u. SIMONS, 1969); es wurde aber gezeigt, daß Amphetamin den Serotoninspiegel hebt (McLEAN u. MCCARTHEY, 1961; SMITH, 1965). Ebenso hat die Gabe von 5-Hydroxytryptophan, der physiologischen Vorstufe des Serotonin, sedierenden Einfluß auf bestimmte hyperaktive Zustände (MATUSSEK, 1964). Eine gewisse Rolle beim Zustandekommen des paradoxen Amphetamineffektes kann Serotonin aufgrund dieser Ergebnisse spielen und muß berücksichtigt werden.

Auf den NA - Stoffwechsel soll, im Hinblick auf seine zentrale Bedeutung für die vorliegende Arbeit, kurz eingegangen werden:

Für die Biosynthese des NA muß zunächst durch Hydroxylierung aus Tyrosin mittels der Tyrosin - Hydroxylase DOPA (1-3,4-Dihydroxyphenylalanin) bereitgestellt werden, welches anschließend zu Dopamin decarboxyliert wird. Im letzten Schritt entsteht durch Hydroxylierung der Athylaminseitenkette mittels der Dopamin-beta-Hydroxylase Noradrenalin.

Da NA die Blutnirnschranke nicht durchqueren kann (WEIL-MALHERBE et al., 1961; GLOWINSKI et al., 1965a), muß die NA - Synthese im Gehirn ablaufen. Bezüglich der Lokalisation der Synthese in der Nervenzelle wird einerseits angenommen, daß die aminspeichernden Vesikel im Zellkörper gebildet werden und entlang dem Axon in die Nervenendigungen transportiert werden (DAHLSTRÖM u. HAGGENDAHL, 1966; ANDEN et al., 1969). Andererseits wurde in den Synapsen auch die gesamte Enzymkette für die Synthese nachgewiesen (GLOWINSKI u. IVERSEN, 1966b; DE ROBERTIS, 1967).

In der Synapse liegt NA in verschiedenen Zustandsformen vor. Es kann durch aktiven Transport in die Speichervesikel gelangen und ist dort physiologisch inaktiv. Dabei steht es jedoch in dynamischem Gleichgewicht mit anderen Speicherformen, deren morphologisches Äquivalent zum Teil noch nicht gesichert ist, die man aber aufgrund der multiphasischen Abbaugeschwindigkeit von exogen zugeführtem NA als existent betrachten muß. So werden "funktionelle" Bindungsstellen - auch "extragranular" oder "zytoplasmatisch" genannt - von mehreren Autoren angenommen (HAMBERGER, 1967; CARLSSON, 1970; FUXE u. UNGERSTEDT, 1970; GLOWINSKI, 1970). Dieser funktionelle "pool", der durch einen raschen NA - Turnover ausgezeichnet ist (SEDVALL et al., 1968), wird wahrscheinlich vorwiegend mit frisch synthetisiertem (GLOWINSKI, 1970) und eventuell mit rückresorbiertem NA (WEISSMANN et al., 1966) versorgt.

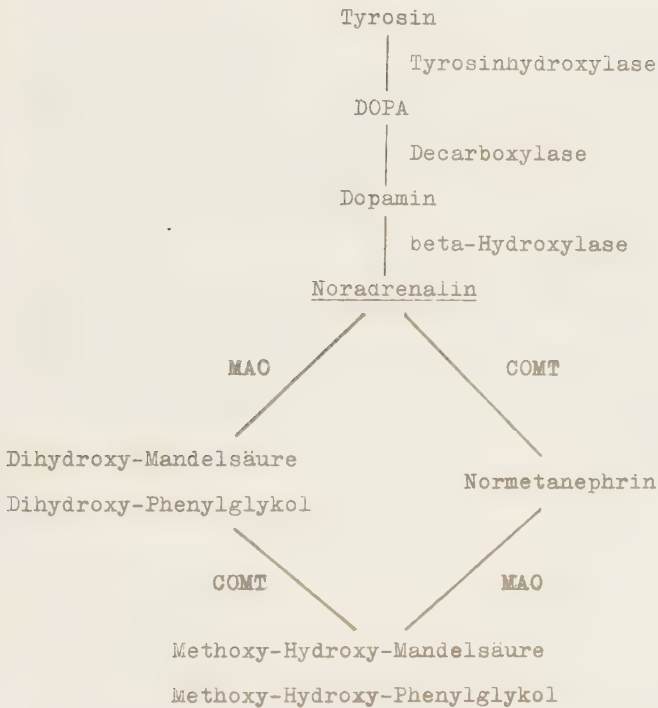


Abb.: Vereinfachtes Schema des Noradrenalin-Stoffwechsels im Zentral-Nervensystem.

Durch den elektrischen Reiz wird NA in den synaptischen Spalt freigesetzt, gelangt an den Rezeptor und muß nach der Reizübertragung wieder inaktiviert werden. Dies geschieht erstens durch Methylierung mittels der Katechol-O-Methyl-Transferase (COMT), wobei Normetanephrin (NM) gebildet wird. Der zweite Weg der physiologischen Inaktivierung verläuft über den NA-Rücktransport in die Synapse (reuptake) und erneuter Speicherung oder oxydativer Desaminierung durch die Monoaminoxidase (MAO).

Der weiterabbau der resultierenden Dihydroxyverbindungen (DH) über die COMT und des NM über die, auch extraneuronal vorkommende MAO, führt jeweils zu den Methoxy-Hydroxyverbindungen, wobei im ZNS 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol das hauptsächliche Stoffwechselprodukt des Noradrenalin sein dürfte (s. Abb.).

Mit der quantitativen Erfassung der Metabolite dieser zwei Abbaumöglichkeiten des NA ist somit ein gutes Verfahren gegeben, um die Wirkungsweise einzelner Pharmaka auf den NA-Stoffwechsel zu untersuchen.

## Problemstellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die biochemische Untersuchung der Veränderungen im NA - Stoffwechsel beim paradoxen Amphetamineffekt. Für diesen Zweck scheint die Analyse der Abbauprodukte von exogen zugeführtem  $H^3$ -NA geeignet. Diese Methode vermag nicht exakt die endogenen Verhältnisse zu übermitteln. Da jedoch die Akkumulation bzw. der Abbau des exogenen  $H^3$ -NA parallel zum endogenen NA verläuft (GLOWINSKI u. IVERSEN, 1966a), spiegelt die Methode hinreichend genau die Wirkung der einzelnen Substanzen auf den endogenen NA - Stoffwechsel wieder.

Im einzelnen sollten in der Arbeit folgende Fragen untersucht werden:

- Welche Veränderungen im NA - Stoffwechsel bewirken DMI, Benzoquinolizin und Amphetamin, wenn sie einzeln bzw. in jeweils verschiedenen Kombinationen appliziert werden?
- Läßt sich die Veränderung im NA - Stoffwechsel beim paradoxen Amphetamineffekt mit anderen Substanzen reproduzieren und resultiert daraus eine analoge Verhaltensreaktion?
- Kann der Verhaltensablauf des paradoxen Amphetamineffektes quantitativ erfaßt werden und besteht Abhängigkeit von der Amphetamindosis?

- Welche Rolle spielt der Neurotransmitter Serotonin beim Zustandekommen des paradoxen Amphetaminerfektes?
- Stehen die gefundenen Ergebnisse im Einklang mit den z.Z. diskutierten Wirkungsmechanismen des Amphetamin auf den NA - Stoffwechsel?

## M e t h o d e n u n d M a t e r i a l

Alle Versuche wurden mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 180 bis 220 g durchgeführt. Die Tiere stammten in der Regel aus der gleichen Zuchtfarm in München. Für einige Versuche wurden Ratten aus einer Zuchtfarm in Hannover verwendet. Es wird jeweils darauf hingewiesen, wenn es sich um diese Tiere handelt und vom Typ "München" bzw. "Hannover" gesprochen, da beide Typen in einigen Versuchen unterschiedlich reagierten.

Zur Verhaltensanalyse wird eine vierstufige Einteilung zwischen Katalepsie und motorischer Hyperaktivität verwendet:

Stufe 1 : Katalepsietest positiv

Stufe 2 : Katalepsietest negativ; Ratten liegen ruhig auf dem Käfig bzw. drängen sich in die Vertiefung des Deckels

Stufe 3 : Leichte Erregung mit geringer Erhöhung der motorischen Aktivität

Stufe 4 : Motorische Hyperaktivität

Die Katalepsie wird in Anlehnung an die von STILLE (1964) empfohlene Methode getestet. Wenn ein Tier mindestens 30 Sekunden in einer Stellung verharrt, in die es passiv gebracht wurde, so gilt der Katalepsietest als positiv. Normale, unbehandelte Ratten zeigen bei Tage eine Verhaltensaktivität, die etwa Stufe 2 entspricht. Als "leichte Erregung" wird bezeichnet, wenn die Ratten

fortwährend auf dem Deckel des Käfigs umherlaufen, ohne diesen jedoch zu verlassen. Die Ratten gelten als "motorisch hyperaktiv", wenn sie runelos umherlaufen und vom Käfigsdeckel mindestens zweimal herunterklettern. Als "sediert" werden die Ratten bezeichnet, wenn sie in der Verhaltensanalyse Stufe 2 zeigen, sich dabei jedoch nicht durch Umweltreize wie Handeklatschen etc. aktivieren lassen.

Die quantitative Messung des Verhaltens wurde mit zwei Aktivitätsmessern (ANIMEX) vorgenommen. Impulsregistrierung wird alle 5 Minuten automatisch ausgelöst. Es läßt sich jedoch nur lokomotorische Aktivität messen. So wird z.B. eine stark erregte Stereotypie ohne Lokomotion nicht registriert. Es wurden jeweils zwei Tiere in einer Box getestet. Die angegebenen Impulswerte sind Mittelwerte aus mehreren Versuchen.

Die H<sup>3</sup>-Noradrenalin Aufnahmeexperimente wurden leicht modifiziert nach der von GIESE, RUTHER und MATUSSEK (1967) beschriebenen Methode durchgeführt:  
Jeweils 6 µc des H<sup>3</sup>-NA wurde in 20 µl isotoner NaCl-Lösung ohne Narkose mit einer 50 µl HAMILTON-Spritze intracisternal injiziert. Durch den kurzen Stress der Injektion wurde das Verhalten der Ratten nur für kurze Zeit durch vermehrtes Umherlaufen im Käfig verändert. In der Regel war dieser Effekt spätestens nach Ablauf von 2 Min. ausgeglichen. Weiterhin auffällige Tiere wurden eliminiert. Nach genau 2 Std. wurden die Ratten schnell dekapitiert, das Gehirn

sofort aus der Schädelkalotte herauspräpariert (Dauer etwa 1 bis 2 Min.) und in eisgekühlte 0,4 n  $\text{HClO}_4$  gegeben. Anschließend wurden Teienzephalon und Cerebellum entfernt, der resultierende Hirnstamm gewogen und mit der 3 fachen Menge gekühlter 0,4 n  $\text{HClO}_4$  homogenisiert. Das Homogenat wurde in gekühlte Zentrifugenbecher gegeben und bei 0 Grad C 30 Min. lang bei 30.000 U/Min. zentrifugiert und der Überstand vorsichtig abgegossen. Vom Überstand wurden dann zur Bestimmung der Gesamtaktivität 100  $\mu\text{l}$  abpipettiert und in 10 ml Zählösung in einem PACKARD-Tri-Carb-Scintillation-Counter gemessen. Der Überstand wurde nach 20 Min. Kochen mit KOH auf einen pH von 2,5 gebracht, da sich dieser pH als am günstigsten bei der Chromatographie erwiesen hatte. Die Auftrennung mittels Dünnschichtchromatographie auf Zellulose-Platten wurde genau nach der von GIESE, RUTHER und MATUSSEK (1967) beschriebenen Methode durchgeführt.

#### Verwendete Substanzen:

d-Amphetamin; (Merck); gelöst in aqua dest., Dosis siehe Text, intraperitoneal.

Brom-Lysergsäure-Diäthylamid (Brom-LSD): (Sandoz); gel. in aqua dest., Dosis s. Text, i.p.

p-Chlorphenylalanin: (Kistner A/B, Göteborg); gel. in aqua dest., Dosis s. Text, i.p.

Desmethyl-Imipramin (DMI) = Pertofran<sup>R</sup> : (Geigy);  
gel. in aqua dest., konstante Dosis von 20 mg/kg, i.p.

Dopamin (3-Hydroxytyramin-Hydrochlorid): (Fluka);  
gel. in physiol. NaCl, Dosis s. Text, intracisternal.

Iproniazid = Marsilid<sup>R</sup> : (Hoffmann - La Roche);  
gel. in aqua dest., Dosis s. Text, i.p.

d,l-7-H<sup>3</sup> - Noradrenalin: (New England Corp., Boston, Mass.);  
Spezifische Aktivität: 6,6 - 10,2 Ci/mmol, gel. in physiol.  
NaCl, Dosis s. Text, intracisternal.

Noradrenalin (1-Norepinephrin-Hydrochlorid): (Hoechst);  
gel. in physiol. NaCl, Dosis s. Text, intracisternal.

Normetanephrin (d,l-Normetanephrin-Hydrochlorid): (Roth);  
gel. in aqua dest., Dosis s. Text, intracisternal.

Pyrogallol: (Roth); gel. in aqua dest., Dosis s. Text, i.p.

Ro 4-1284 (2-Hydroxy-2-äthyl-3-Isobutyl-9,10-Dimethoxy-  
1,2,3,4,6,7-Hexahydrobenzo-(a)-Quinolizin): (Hoffmann -  
La Roche); gel. in aqua dest., konstante Dosis von 15mg/kg,  
i.p.

## E r g e b n i s s e

### Amphetamin - $H^3$ -NA

Das Verhalten der Ratten im Verlaufe von 30 Min. bis 3 Std. nach intraperitonealer Injektion einer mittleren Amphetamin-dosis von 3 mg/kg lässt sich in Anlehnung an RANDRUP und MUNKVAD (1964) wie folgt beschreiben:

1. Stereotype Hyperaktivität mit konstantem Schnüffeln, das nur auf einen kleinen Fleck beschränkt bleibt und von Zwangsnagen und -lecken begleitet ist.
2. Lokomotorische Aktivität, die nicht bei allen Ratten gleich ausgeprägt und manchmal auch rückwärts gerichtet ist.
3. Anpressen an die Wand des Käfigs oder in die Vertiefung des Käfigdeckels; die Ratten befinden sich dabei jedoch in einem ausgeprägten Erregungszustand.

Im Metabolitenmuster (s. Tab. I) zeigt sich eine Abnahme von Noradrenalin (NA) auf 75% und der Dihydroxy-Verbindungen (DH) auf 74%, bei gleichzeitigem Anstieg von Normetanephrin (NM) auf 129%. Dies ist der Ausdruck einen verstärkten extraneuronalen Abbaus des NA über die COMT; entsprechend sind auch die Methoxy-dihydroxy-Verbindungen (MH) auf 173% erhöht.

| Kontrolle                                        |    | Amphetamin              | Ro 4-1284<br>Amphetamin | DMI<br>Amphetamin       | DMI<br>Ro 4-1284        | DMI<br>Amphetamin       |
|--------------------------------------------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Anzahl der<br>Tiere                              | 8  | 4                       | 4                       | 3                       | 8                       | 6                       |
| Zeitliche<br>Reihenfolge<br>der Appli-<br>kation | NA | Amph. 0:00              | Ro 0:00                 | DMI 0:00                | DMI 0:00                | DMI 0:00                |
|                                                  | NM | H <sup>3</sup> -NA 0:20 | Amph 0:20               | Amph. 1:20              | Ro 1:00                 | Ro 1:00                 |
|                                                  | DH |                         | H <sup>3</sup> -NA 0:40 | H <sup>3</sup> -NA 1:40 | H <sup>3</sup> -NA 1:40 | Amph. 1:20              |
|                                                  | MH |                         |                         |                         |                         | H <sup>3</sup> -NA 1:40 |
|                                                  |    |                         |                         |                         |                         |                         |
| Gesamt-H <sup>3</sup><br>in cpm/g                |    | 152900<br>± 52800       | 146900<br>± 46100       | 70400<br>± 16700        | 91600<br>± 30700        | 110500<br>± 15300       |
| Statistische<br>Auswertung                       | NA | 100 %                   | 19 %                    | 40 %                    | 29 %                    | 32 %                    |
|                                                  | NM | 100 %                   | 171 %                   | 197 %                   | 219 %                   | 395 %                   |
|                                                  | DH | 100 %                   | 100 %                   | 60 %                    | 115 %                   | 64 %                    |
|                                                  | MH | 100 %                   | 306 %                   | 256 %                   | 251 %                   | 207 %                   |

Tabelle I. H<sup>3</sup>-NA Metabolismus nach DMI, Ro 4-1284 und Amphetamin in verschiedenen Kombinationen  
 Es sind jeweils die Mittelwerte der Anzahl der Ratten in % des Gesamt-H<sup>3</sup> mit den  
 Standardabweichungen und zum besseren Vergleich in % der Kontrolle angegeben.  
 Dosierung : DMI 20 mg/kg, Ro 4-1284 15 mg/kg, Amphetamin 3 mg/kg

Ro 4-1284 - Amphetamin -  $H^3$ -NA

reserpinsedierung lässt sich mit Amphetamin nicht nur auf=neben, sondern sogar in eine motorische Aktivität überführen, die ausgeprägter ist, als die nach Amphetamin allein (MORPURGO u. THEOBALD, 1966; STOIK u. RECH, 1967). Auch bei Vorbehandlung mit dem Benzoquinolizinderivat Ro 4-1284, welches reserpinartig auf den NA - Stoffwechsel wirkt, zeigen Ratten dies verstärkte Amphetaminerregung mit lokomotorischer Aktivität, wobei die Stereotypien etwas in den Hintergrund treten.

NA ist infolge der gestörten Speicherfunktion durch Ro 4-1284 auf 19% abgesunken. Der Abbau geschieht vermehrt extra=neuronal, da NM auf 171% angestiegen ist, bei unverändertem DH (100%). Als Ausdruck des extremen NA - Abbaus ist MH auf 306% erhöht (s.Tab.I).

DMI - Amphetamin -  $H^3$ -NA

Die Ratten sind stärker erregt als solche, die nur Amphetamin erhalten hatten und zeigen ausgeprägte Stereotypien, jedoch weniger motorische Aktivität als Tiere unter Ro 4-1284 - Amphetamin.

Als Folge der zur Amphetaminwirkung hinzukommenden Rück=transporthemmung durch DMI ist NA auf 40% gesunken. NM ist mit 197% höher und DH mit 60% niedriger als bei Amphetamin allein (129% bzw. 74%). MH liegt den übrigen Werten entspre=chend mit 256% sehr hoch (s.Tab.I).

DMI - Ro 4-1284 - H<sup>3</sup>-NA

Reserpin und diesem in der Wirkung ähnliche Substanzen erzeugen in Kombination mit DMI bei Ratten eine anhaltende Katalepsie. Diese geht bei einem Teil der Versuchstiere in eine charakteristische motorisch Hyperaktivität über - sog. Reserpinumkenr (BRODIE et al., 1961; MATUSSEK u. RÜTHER, 1965; MATUSSEK u. LINSMAYER, 1968). Diese Hyperaktivität ist durch relativ blinde und automatische Vorwärtsbewegungen ohne Reaktion auf Umweltreize charakterisiert; man hat sie deshalb auch als "spontaneous excitation" bezeichnet (SULSER, BICKEL u. BRODIE, 1964). Setzt man die Ratten z.B. auf eine erhöhte Plattform, so laufen sie blindlings über den Rand hinaus und fallen auf den Boden. Im Durchschnitt bleiben 30% der Ratten kataleptisch, 70% werden hyperaktiv.

NA liegt mit 29% etwas höher als bei Ro 4-1284 - Amphetamin. NM ist mit 219% Ausdruck eines starken Abbaus über die COMT, entsprechend ist DH nur wenig (115%) und MH stark erhöht (256%) (s.Tab.I).

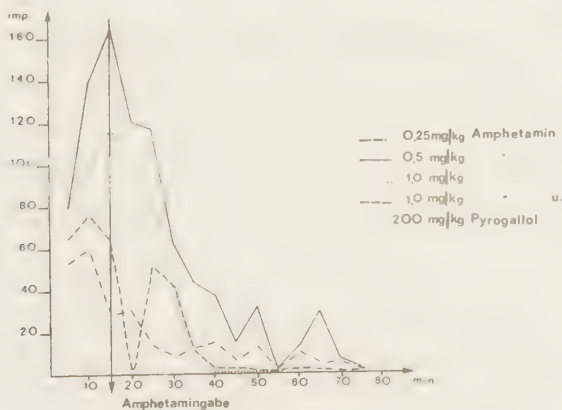
DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin

a) Quantitative Messung des paradoxen Amphetamineffektes  
Amphetamin nebt das Syndrom der motorischen Hyperaktivität nach DMI - Ro 4-1284 auf und erzeugt eine ausgeprägte Sedierung (MATUSSEK u. RÜTHER, 1965). Diese Sedierung ist dadurch gekennzeichnet, daß sich die Ratten in die Mulde



**Figur 1 :** Effekt von Amphetamin auf die DMI - Ro4-1284 Hyperaktivität.

Die angegebenen Impulse (counts) sind die Mittelwerte von jeweils 3 mit Amphetamin (ausgezogene Linie) und 3 mit phys. NaCl (gestrichelte Linie) behandelten Gruppen (je 2 Ratten). Die Impulse sind über 6 Min. integriert. Der Pfeil markiert die Applikation von Amphetamin (3 mg/kg) bzw. phys. NaCl.



**Figur 2 :** Effekt von Amphetamin in verschiedener Dosierung auf die DMI - Ro4-1284 Hyperaktivität.

Die angegebenen Impulse (imp.) sind die Mittelwerte aus jeweils 2 mit der angegebenen Amphetamindosis behandelten Gruppen (je 2 Ratten). Der Pfeil markiert die Applikation von Amphetamin. Bei einem Versuch wurde zusätzlich Pyrogallol appliziert (s.S.22).

des Käfigdeckels oder an die Wand des Käfigs drängen und dabei, im Gegensatz zu Normaltieren, z.B. auf Berührung oder Knall keine Schreckreaktion zeigen und sich nicht aktivieren lassen. Auffällig ist auch eine stets vorhandene Ptosis. Figur 1 zeigt den quantitativen Verlauf dieser paradoxen Amphetaminwirkung gemessen im Aktivitätsmesser. Von 12 mit DMI - Ro 4-1284 behandelten Ratten waren vier ausgesucht worden, die etwa zum gleichen Zeitpunkt hyperaktiv geworden waren. Zwei Tiere erhielten Amphetamin, zwei Tiere die gleiche Menge physiol. Kochsalzlösung. Der Aktivitätsabfall der mit Amphetamin behandelten Tiere tritt deutlich innerhalb von 20 Min. in Erscheinung.

b) Paradoxe Amphetamineffekt in Abhängigkeit von der Dosis

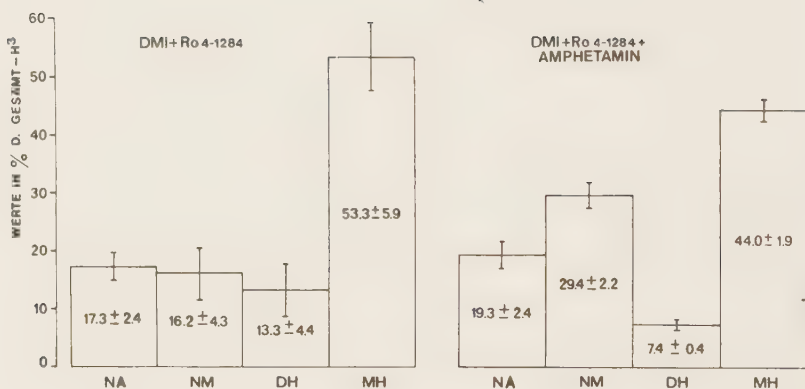
Da mit einer Amphetamindosis von 3 mg/kg bei 100% der Versuchsratten der paradoxe Amphetamineffekt eintritt, wird die Dosisabhängigkeit bei niedrigeren Mengen geprüft und der quantitative Verlauf gemessen. MATUSSEK und LINSMEYER (1968) hatten beobachtet, daß bei einer Dosis unter 1 mg/kg nur ein Teil der Tiere sediert wurden.

Jeweils vier Ratten, die zum gleichen Zeitpunkt hyperaktiv geworden waren, erhielten die gleiche Amphetamindosis. Die Verhaltensaktivität wurde parallel in zwei Aktivitätsmessern gemessen. Im Verhältnis zur Ausgangsaktivität (Zeitpunkt der Amphetamingabe) verläuft der Impulsabfall

bei 0,25 mg/kg wesentlich flacher als bei 0,5 mg/kg und ist in beiden Fällen nicht vollständig. Bei 1 mg/kg ist der Impulsabfall sehr steil und nach 20 Min. ist vollständige Sedierung eingetreten (s.Fig.2). Da nur zwei Aktivitätsmesser zur Verfügung standen, konnten die drei Versuchsgruppen nicht gleichzeitig getestet werden. Aus dieser Tatsache resultieren die verschiedenen Ausmaßaktivitätsresultieren.

c) DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin - H<sup>3</sup>-NA

Alle Ratten zeigten zum Zeitpunkt des Tötens die typische, oben beschriebene Sedierung. Im NA - Metabolitenmuster liegt NA mit 32% höher als bei Ro 4-1284 - Amphetamin (19%) und etwa gleich wie bei DMI - Ro 4-1284 (29%) (s.Tab.1). Diese Tatsache ist überraschend, da einer anzunehmen gewesen wäre, daß bei der Kombination aller drei Substanzen NA noch weiter absinkt. Im hohen NM-Spiegel (845%) tritt die Summierung der Wirkung der einzelnen Substanzen auf den extraneuronalen NA - Abbau über die COMT deutlich hervor. Der niedrige DH-Wert deutet darauf hin, daß der intraneuronale Abbau über die MAO gleichzeitig vermindert ist. Vergleichend war das Metabolitenmuster der zum größeren Teil hyperaktiven Ratten unter DMI - Ro 4-1284 mit dem der sedierten unter DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin, so fällt besonders der stark differierende NM-Wert auf (s.Fig.3).



Figur 3 : Verteilung der Metabolite von H<sup>3</sup>-NA nach Behandlung mit DMI - Ro4-1284 im Vergleich mit DMI - Ro4-1284 und Amphetamin.

Zeitliche Reihenfolge der Applikation, Dosierung und Anzahl der Versuchstiere siehe Tabelle I .

Die Wirkung von p-Chlorphenylalanin und Brom-LSD auf die  
Hyperaktivität nach DMI - Ro 4-1284 und auf den paradoxen  
Amphetamineffekt

In der Einleitung wurde bereits darauf hingewiesen, daß Amphetamin im ZNS auch auf den Neurotransmitter Serotonin einen Einfluß ausübt. Daher soll geprüft werden, ob die Hyperaktivität nach DMI - Ro 4-1284 und der paradoxe Amphetamineffekt durch Eingriff in das Serotoninsystem modifiziert bzw. verhindert werden kann. Dazu wurde der Synthesehemmer p-Chlorphenylalanin verwendet, der über eine Hemmung der Tryptophan-5-hydroxylase den Serotoninspiegel senkt (KOE, 1966; STEVENS et al., 1967).

p-Chlorphenylalanin (300 mg/kg) wurde 16 Std. vor DMI - Ro 4-1284 gegeben. Für den Versuch wurden 20 Ratten (Typ Hannover) verwendet. Es zeigte sich, daß die Intensität der Hyperaktivität nicht wesentlich beeinflusst wurde, abgesehen von einem mehr raptusartigen Verlauf. Die Anzahl der hyperaktiven Tiere nahm jedoch von 100% auf etwa 65% ab. Sämtliche hyperaktiven Tiere wurden mit 3 mg/kg Amphetamin innerhalb von 20 Min. sediert.

Unter der gleichen Fragestellung wurde der Einfluß des Serotoninantagonisten Brom-LSD geprüft. Zwei Versuchsgruppen mit je 8 Ratten wurden in der üblichen Weise mit DMI - Ro 4-1284 vorbehandelt. 20 Min. nach Ro 4-1284 wurde je einer Versuchsgruppe 1 mg/kg bzw. 3 mg/kg Brom-LSD injiziert. Bei beiden Gruppen war ein dämpfender Effekt auf die Entwicklung der Hyperaktivität zu beobachten. Außerdem nahm

in beiden Gruppen die Anzahl der hyperaktiven Tiere um etwa 50% ab. Es änderte sich auch die Art der Lokomotion bei den hyperaktiven Tieren: kurze, raptusartige Bewegungsperioden wechselten mit katalepsieartigen Zuständen. Nach 3 mg/kg Amphetamin trat bei allen Ratten anhaltende Sedierung ein.

#### Einfluß von Iproniazid auf das Verhalten nach DMI -

##### Ro 4-1284

Beim Vergleich der einzelnen, in Tabelle I dargestellten NA - Metabolitenmuster, fällt auf, daß die sedierte Gruppe mit DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin sich von den anderen, nicht sedierten Gruppen, im wesentlichen durch den hohen NM - Spiegel unterscheidet. Es ergibt sich die Frage, ob nicht dieser hohe NM-Spiegel für die Sedierung, d.h. für den paradoxen Amphetamineffekt verantwortlich ist (siehe Diskussion). Um dies zu prüfen soll der endogene NM-Spiegel auf andere Weise erhöht und das resultierende Verhalten untersucht werden. Für diesen Zweck sind MAO-Hemmer geeignet, da sie den NM-Spiegel im ZNS heben (GLOWINSKI u. AXELROD, 1965). Es wird daher der Einfluß von Iproniazid in verschiedener Dosierung auf das Verhalten und auf den NA-Stoffwechsel bei Vorbehandlung mit DMI - Ro 4-1284 untersucht.

| Iproniazid<br>(50 mg/kg)                       |                          | Iproniazid<br>(20 mg/kg) |                          | Iproniazid<br>(10 mg/kg) |                          | DMI               |           | DMI       |           |
|------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| Anzahl der<br>Tiere                            |                          | 3                        |                          | 4                        |                          | 8                 |           | 8         |           |
| Zeitliche<br>Reihenfolge<br>der<br>Applikation | Ipr. 00:00               | Ipr. 00:00               | Ipr. 00:00               | Ipr. 00:00               | Ipr. 00:00               | Ro 4-1284         | Ro 4-1284 | Ro 4-1284 | Ro 4-1284 |
|                                                | H <sup>3</sup> -NA 14:00 | DMI 12:30                | DMI 11:30                | DMI 11:30                | DMI 11:30                | DMI               | Ro 4-1284 | Ro 4-1284 | Ro 4-1284 |
|                                                |                          | Ro 13:20                 | Ro 12:30                 | Ro 12:30                 | Ro 12:30                 |                   |           |           |           |
|                                                |                          | H <sup>3</sup> -NA 14:00 | H <sup>3</sup> -NA 13:10 | H <sup>3</sup> -NA 13:10 | H <sup>3</sup> -NA 13:16 |                   |           |           |           |
|                                                |                          |                          |                          |                          |                          |                   |           |           |           |
| NA                                             | 64,9 ± 1,7               | 6,5 ± 1,4                | 11,3 ± 2,7               | 32,4 ± 6,5               | 13,6 ± 3,5               | 15,1 ± 3,7        | 158000    | 25 %      |           |
| NM                                             | 27,1 ± 3,3               | 83,8 ± 4,7               | 48,6 ± 8,8               | 19,7 ± 2,5               | 17,0 ± 2,3               | 17,0 ± 2,0        | ± 47600   | 230 %     |           |
| DH                                             | 3,9 ± 1,6                | 4,0 ± 2,3                | 5,6 ± 1,1                | 5,7 ± 1,0                | 12,3 ± 0,9               | 16,8 ± 1,3        |           | 146 %     |           |
| MH                                             | 4,2 ± 1,1                | 5,7 ± 1,7                | 34,4 ± 7,8               | 42,2 ± 7,3               | 57,0 ± 4,2               | 51,1 ± 5,3        |           | 242 %     |           |
| Gesamt-H <sup>3</sup><br>in cpm/g              | 262700<br>± 48900        | 91000<br>± 15000         | 126800<br>± 32500        | 114700<br>± 25500        | 96600<br>± 47600         | 158000<br>± 43200 |           |           |           |
| NA                                             | 108 %                    | 11 %                     | 19 %                     | 54 %                     | 22 %                     | 25 %              |           |           |           |
| NM                                             | 360 %                    | 883 %                    | 657 %                    | 266 %                    | 230 %                    | 230 %             |           |           |           |
| DH                                             | 33 %                     | 35 %                     | 49 %                     | 51 %                     | 94 %                     | 146 %             |           |           |           |
| MH                                             | 20 %                     | 27 %                     | 163 %                    | 200 %                    | 275 %                    | 242 %             |           |           |           |

a) Verhalten bei steigender Iproniaziddosierung und  
DMI - Ro 4-1284

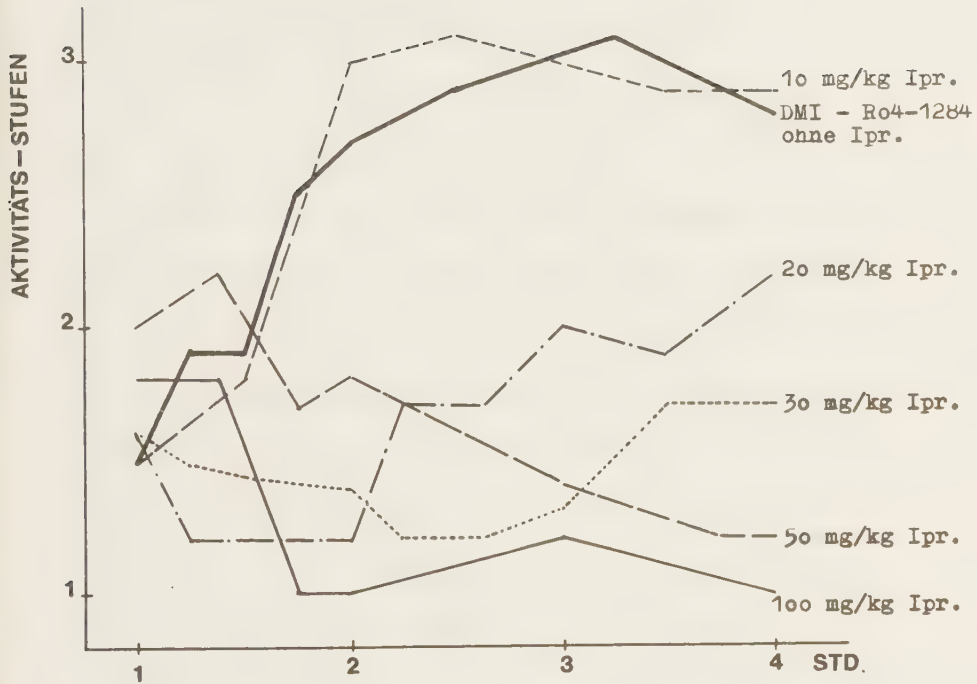
Die Ergebnisse sind in Figur 4 graphisch dargestellt. Bei den Ratten mit 10 mg/kg Iproniazid und DMI - Ro 4-1284 war das Verhalten kaum von den Tieren, die nur DMI - Ro 4-1284 erhalten hatten zu unterscheiden. Die Tiere mit 20 mg/kg wurden zwar nicht hyperaktiv, waren aber im Durchschnitt etwas weniger sediert, als diejenigen mit 30 bzw 50 mg/kg. Die Tiere mit 100 mg/kg befanden sich in einem kataleptieartigen Zustand.

b) Iproniazid (50 mg/kg) - H<sup>3</sup>-NA

Alle Ratten zeigten im Verhalten normale Aktivität ohne erkennbare Sedierung. Im NA-Metabolitenmuster (s. Tab.II) ist NA mit 108% gegenüber dem Kontrollwert kaum verändert. NM ist entsprechend dem gehemmten Weiterabbau über die MAO stark angestiegen (360%). Die niedrigen Werte von DH (33%) und MH (20%) sind ebenfalls Ausdruck der ausgeprägten MAO-Hemmung.

c) Iproniazid (50 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 - H<sup>3</sup>-NA

Alle Ratten zeigten ausgeprägte Sedierung. Der NA-Wert mit 11% ist überraschend niedrig, da nach DMI - Ro4-1284 noch ein Wert von 29% und nach Iproniazid (50 mg/kg) sogar von 108% vorhanden war (s.Tab.II). NM ist mit 883% extrem hoch und erklärt sich aus dem verstärkten extraneuronalen Abbau über die COMT als Folge der DMI - Ro 4-1284 Wirkung



Figur 4 : Verhalten Iproniazid (10 bis 100 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 und DMI - Ro 4-1284 ohne Iproniazid. Iproniazid (Ipr.) wurde 12 Std. vor DMI (20 mg/kg) appliziert. Zeitangabe in Stunden nach Ro 4-1284 (15 mg/kg). Messung der Aktivitätsstufen s. Methoden und Material (S.9). Anzahl der Versuchsratten : 10 mg/kg Ipr.: 22; 20 mg/kg Ipr.: 17; 30 mg/kg Ipr.: 6; 50 mg/kg Ipr. 6; 100 mg/kg Ipr. 12.

und dem zugleich gehemmten Weiterabbau über die MAO. Entsprechend sind die Werte von DH und MH (35% und 27%) niedrig und unterscheiden sich kaum von denen bei Iproniazid (50 mg/kg) ohne DMI - Ro 4-1284.

d) Iproniazid (20 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 - H<sup>3</sup>-NA

Alle Ratten waren zum Zeitpunkt des Tötens sediert. NA ist mit 19% gegenüber dem Wert bei Iproniazid (50 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 leicht gestiegen, NM mit 657% deutlich gesunken. Der beträchtliche Anstieg von MH auf 162% ist Ausdruck der geringeren MAO-Hemmung infolge der kleineren Iproniaziddosis; dies spiegelt sich jedoch in dem leichten Anstieg von DH auf 49% nur schwach wieder (s. Tab.II).

e) Iproniazid (10 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 - H<sup>3</sup>-NA

Zum Zeitpunkt des Tötens waren von 8 Ratten 6 hyperaktiv, 2 waren sediert, jedoch nicht kataleptisch. NA ist auf 54% gestiegen (s.Tab.II), nähert sich aber damit nicht dem Wert bei DMI - Ro 4-1284 (29%), wie es aufgrund der niedrigeren Iproniaziddosis und der entsprechend geringeren MAO-Hemmung zu erwarten gewesen wäre und wie es sich auch in den anderen Werten ausdrückt: NM beträgt jetzt nur noch 206% und MH ist auf 200% gestiegen. Der niedrigeren Iproniaziddosis jedoch ebenfalls nicht entsprechen ist DH (51%) gegenüber dem Wert bei Iproniazid (20 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 (49%) nicht verändert.

Unterschiedliche Verhaltensreaktion der Ratten vom Typ  
"München" und Typ "Hannover" und Unterschiede im  
Metabolitenmuster

Im Laufe der gesamten Versuchsreihe wurden kurzfristig Sprague-Dawley Ratten aus einer Züchtung in Hannover verwendet (s. Methoden und Material). Diese Ratten zeigten deutliche Unterschiede bei Verhaltensexperimenten. So wurden von den Ratten Typ "München" mit DMI - Ro 4-1284 jeweils etwa 60 bis 70% hyperaktiv, während bei den Ratten Typ "Hannover" unter gleichen Versuchsbedingungen in allen Versuchen (insgesamt 20 Tiere) 100% der Tiere hyperaktiv wurden. Ebenso wurden alle Ratten vom Typ "Hannover" nach Iproniazid (20 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284 hyperaktiv (insges. 12 Tiere) und blieben nicht wie die Ratten vom Typ "München" sediert. Es wurde daher untersucht, ob sich im NA-Metabolitenmuster Unterschiede zwischen den sedierten und den hyperaktiven Versuchsgruppen finden lassen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengefaßt. Die NA-Werte zeigen keinen erheblichen Unterschied. Deutlich ist jedoch NM bei den im Verhalten hyperaktiven Ratten vom Typ "Hannover" niedriger (über 50%) und DH und MH zugleich höher, als bei den im Verhalten sedierten Ratten vom Typ "München". Setzt man dieses Ergebnis in Beziehung zu den übrigen Versuchen mit Iproniazid, so läßt sich folgern, daß bei den Ratten vom Typ "Hannover" die MAO-Hemmung schwächer zur Geltung kommt.

Iproniazid (20 mg/kg) - DMI - Ro 4-1284

Sprague - Dawley  
Typ "München"

Sprague - Dawley  
Typ "Hannover"

| Anzahl der Tiere                       | 8                                                               | 4                                                    |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Zeit der Applikation nach Iproniazid   | DMI 11:30<br>Ro 12:30<br>H <sup>3</sup> -NA 13:10               | DMI 11:00<br>Ro 12:00<br>H <sup>3</sup> -NA 12:40    |
| Werte in %<br>d. Gesamt-H <sup>3</sup> | NA 11,3 ± 2,7<br>NM 48,6 ± 8,8<br>DH 5,6 ± 1,1<br>MH 34,4 ± 7,8 | 13,4 ± 3,0<br>19,7 ± 1,2<br>17,2 ± 1,3<br>49,7 ± 4,0 |
| Gesamt-H <sup>3</sup><br>in cpm/g      | 126800 ± 32500                                                  | 180300 ± 67700                                       |

Tabelle III. H<sup>3</sup>-NA Metabolismus von Ratten mit unterschiedlichem Verhalten bei gleicher Wirkstoffkombination.

Es sind jeweils die Mittelwerte der Anzahl der Ratten in % des Gesamt-H<sup>3</sup> mit Standardabweichungen angegeben.  
Dosierung: DMI 20 mg/kg; Ro 4-1284 15 mg/kg;

DMI - Ro 4-1284 - Pyrogallol - Amphetamin -  $H^3$ -NA

Mit diesem Versuch sollte geprüft werden, ob der paradoxe Amphetamineffekt auch dann noch eintritt, wenn der Abbau des NA über die COMT genemmt, und damit ein Anstieg des NM verhindert wird. Für diesen Versuch schien der zentral wirkende COMT-Hemmer Pyrogallol (ROSS u. HALJASMAA, 1964) geeignet. Es zeigte sich jedoch, daß Pyrogallol keinen Einfluß auf die Entwicklung der Hyperaktivität nach DMI - Ro 4-1284 ausübt und, daß die Ratten bei zusätzlicher Amphetamingabe im Sinne des paradoxen Amphetamineffektes vollständig sediert werden (s.Fig. 2, S.16). Da es erforderlich war, das sonst immer konstant gehaltene Schema der zeitlichen Reihenfolge von DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin zu ändern, wurde eine Versuchsgruppe ohne Pyrogallol, die sonst jedoch in gleichen zeitlichen Abständen behandelt wurde, mitgetestet. Im Vergleich zu dieser Gruppe (s.Tab. II) ist NA gering angestiegen, NM jedoch gleich geblieben. Als einziges Zeichen einer gehemmten Methylierung findet sich ein Absinken des MH-Spiegels, bei gleichzeitigem Anstieg des DH-Spiegels.

Intracisternale Injektion von NM, NA und Dopamin

Um weiteren Aufschluß über die Rolle des NM beim paradoxen Amphetamineffekt zu gewinnen, wurde NM direkt intracisternal appliziert. Je vier mit DMI - Ro 4-1284 vorbehandelte Ratten, die etwa zum gleichen Zeitpunkt hyperaktiv geworden waren, erhielten jeweils  $10 \mu\text{g}$  bzw.  $20 \mu\text{g}$  NM. Die Ratten

zeigten direkt nach der Injektion eine etwa 1 bis 2 Min. dauernde Aktivierungsphase, die als Stressreaktion zu erklären ist. Im Laufe von weiteren 5 Min. trat dann anhaltende Sedierung ein. Die zur Kontrolle mit physiol. Kochsalzlösung behandelten Tiere zeigten ebenfalls die kurze Phase verstärkter Aktivität, dann jedoch wieder die übliche Hyperaktivität.

Zum Vergleich wurde auch der Effekt von NA und Dopamin getestet. Jeweils vier, analog wie oben behandelte Ratten, erhielten je  $10\text{ }\mu\text{g}$  bzw.  $20\text{ }\mu\text{g}$  NA bzw. Dopamin intracisternal injiziert. Die Hyperaktivität wurde ebenso wie bei NM nach kurzer Aktivierungsphase durchbrochen.

## D i s k u s s i o n

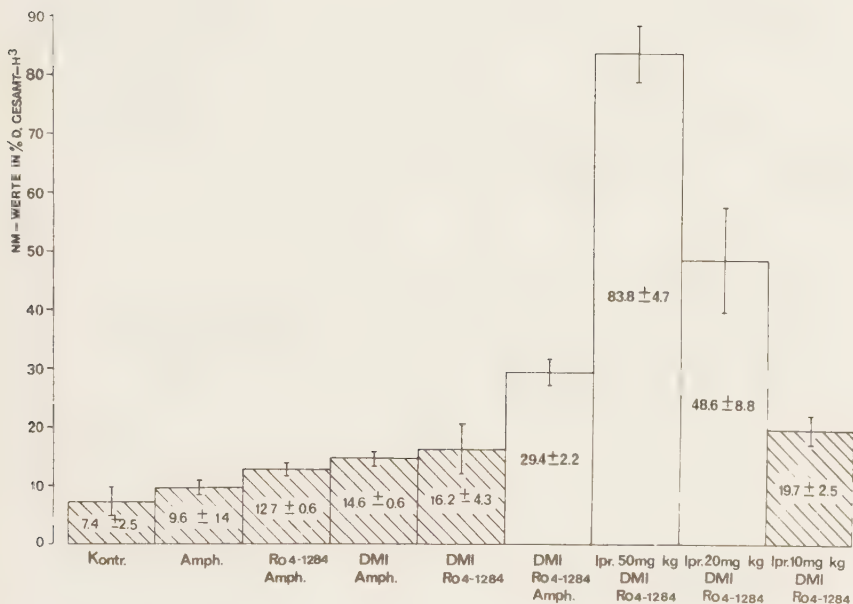
### Die Hyperaktivität nach DMI - Ro 4-1284 und der paradoxe Amphetamineffekt

Der biochemische Wirkungsmechanismus, der für die Entstehung der motorischen Hyperaktivität nach DMI - Ro 4-1284 verantwortlich ist, hängt eng mit dem NA-Stoffwechsel zusammen (s.S. 2). Er kann wie folgt erklärt werden: Das Benzoquinolizinderivat Ro 4-1284 bewirkt ebenso wie Reserpin eine rasche Freisetzung von NA aus den Speichern, inaktiviert diese und senkt damit den NA-Spiegel im ZNS sehr stark. Die Katalepsie nach Ro 4-1284, die einer initialen Erregungsphase folgt, ist Ausdruck des NA-Mangels. Als Kompensation wird nun, wahrscheinlich über einen Rückkopplungsmechanismus, die Synthese gesteigert (SPECTOR, 1966; UDENFRIEND, 1966). Dieses vermeint synthetisierte NA kann jedoch nicht in die inaktivierten Speicher aufgenommen werden. Es wird zum Teil durch die intraneuronale MAO abgebaut, zum Teil kann es im reserpinresistenten, funktionellen "pool" sichergestellt werden. Ein beträchtlicher Anteil gelangt jedoch in den synaptischen Spalt und kann, wegen der Rücktransporthemmung durch DMI, nur langsam inaktiviert werden. Dieser Mechanismus könnte die Durchbrechung der Katalepsie nach etwa 1/2 bis 1 Stunde und den Übergang in die motorische Hyperaktivität erklären. Ob die Synthesesteigerung wirklich eine maßgebende Rolle spielt ist nicht sicher, da die Hyperaktivität nach

DMI - Ro 4-1284 durch den Syntheseblocker alpha-Methyl-p-Tyrosin nicht verhindert werden kann. alpha-Methyl-m-Tyrosin, welches als falscher Transmitter in die Synthese eingeschleußt wird, verhindert dagegen die Hyperaktivität (SULSER, 1968).

Der paradoxe Effekt des Amphetamin auf die Hyperaktivität nach DMI - Ro 4-1284 ist umso erstaunlicher, als DMI normalerweise die Amphetaminerregung potenziert und verlängert (SCHECKEL u. BOFF, 1964; SULSER et al., 1968) und die Kombination Ro 4-1284 - Amphetamin ebenfalls eine verstärkte motorische Aktivität zur Folge hat (s.S. 14). Man würde daher erwarten, daß sich alle drei, am paradoxen Amphetamineffekt beteiligten Substanzen in ihrer Wirkung auf die motorische Aktivität und auf den NA-Stoffwechsel summieren.

Vergleicht man die einzelnen NA-Metabolitenmuster aus Tabelle I untereinander, so fällt insbesondere auf, daß bei der Kombination DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin NM um etwa das Doppelte über den Werten der anderen Versuchsgruppen liegt (s.Fig. 5). Ein hoher NM-Wert spricht für einen verstärkten extraneuronalen Abbau des NA über die COMT. Die drei am paradoxen Amphetamineffekt beteiligten Substanzen wirken auf den NA-Stoffwechsel hauptsächlich in diesem Sinne: DMI infolge der Rücktransporthemmung, Ro 4-1284 infolge der Speicherentleerung und -inaktivierung, Amphetamin infolge des Freisetzeffektes (s.unten).



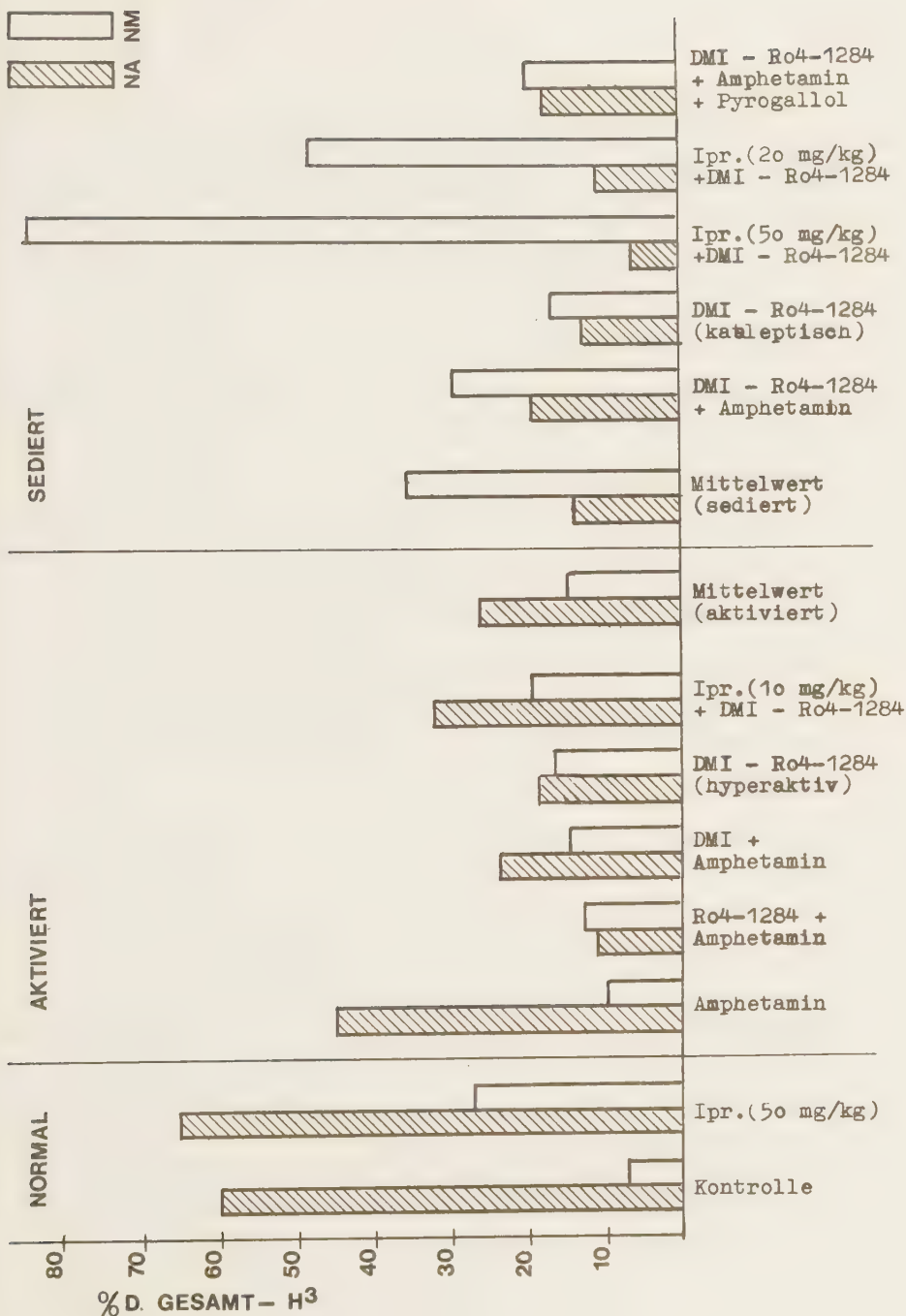
**Figur 5:** Gegenüberstellung der einzelnen Normetanephrin (NM)-Werte bei Wirkstoffkombinationen, aus denen sediirtes (nicht schraffiert) bzw. nicht sediirtes oder aktiv= iirtes (schraffiert) Verhalten resultiert. Zeitliche Reihenfolge der Applikation, Dosierungen und Anzahl der Versuchsratten siehe Tabelle I u. II. Abkürzungen: Kontr.= Kontrolle; Amph.=Amphetamin; Ipr.=Iproniazid.

Als Arbeitsnypothese wurde angenommen, daß der hohe NM-Spiegel entweder direkt für die Sedierung verantwortlich ist, oder zuminaest in enger Beziehung zum sedierenden Mechanismus steht. Dabei wurde von der Vorstellung ausgegangen, daß NM, wenn es in hoher Konzentration im synaptischen Spalt vorliegt, NA im Sinne einer kompetitiven Hemmung vom Rezeptor der postsynaptischen Membran verdrängt.

#### Versuchsreihe mit Iproniazid

Zur Verifizierung der Arbeitshypothese wurde anstelle von Amphetamin mit dem MAO-Hemmer Iproniazid bei mit DMI - Ro 4-1284 vorbehandelten Ratten ein hoher NM-Spiegel erzeugt. Dabei konnte mit 50 und 20 mg/kg Iproniazid - DMI - Ro 4-1284 ein stark erhöhter NM-Spiegel erzeugt werden, wobei alle Ratten sediert waren. Bei der Dosis von 10 mg/kg Iproniazid - DMI - Ro 4-1284 stieg NM wesentlich weniger an, es war aber auch bei der Menrzahl der Tiere die normal ausgebildete Hyperaktivität zu beobachten. Auch in diesen Versuchen bestätigte sich die Beziehung zwischen hohem NM-Spiegel und Verhalten (s.Fig. 5).

Bei dem Versuch mit 50 mg/kg Iproniazid (ohne DMI - Ro 4-1284) andererseits waren die Ratten trotz hohem NM-Spiegel nicht sediert. In der Arbeitshypothese wurde angenommen, daß NM im Sinne einer kompetitiven Hemmung NA vom Rezeptor verdrängt; d.h. es ist neben der Höhe des NM-Spiegels auch die des NA-Spiegels entscheidend. Es ist also das Verhältnis NA/NM zu berücksichtigen. Aus dieser Tatsache läßt sich erklären,



Figur 6 : Legende siehe S. 32 unten

Daß bei 50 mg/kg Iproniazid trotz hohem NM-Spiegel keine Sedierung eintrat, weil NA ebenfalls hoch, d.h. im Vergleich zu den anderen aktivierten Gruppen nicht abgesunken ist.

In Figur 6 wurden die NA- und NM-Werte aus den Tabellen I und II zusammengestellt. Es ergibt sich, daß bei den sedierten Tieren NM durchwegs höher liegt als NA. Umgekehrt ist bei den aktivierten Tieren NM niedriger als NA. Die einzige Ausnahme bildet die Versuchsgruppe mit Ro 4-1284 - Amphetamin; hier liegt NM etwas über NA, ist aber im Vergleich zu den anderen aktivierten Versuchsgruppen nicht erhöht. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß neben einem erhöhten NM-Spiegel auch ein herabgesetztes NA-Angebot für das Zustandekommen der Sedierung notwendig ist. Dies entspricht der Vorstellung einer Konkurrenz beider Substanzen am Rezeptor.

---

**Fig.6** : Zusammenstellung der NA- und NM-Werte aus Tabelle I und II gesondert nach dem Verhalten.

Normal : normales Verhalten; aktiviert : in der Verhaltensanalyse > Stufe 2; sediert : in der Verhaltenanalyse Stufe 1 und 2 unter Berücksichtigung der gegebenen Definition von Sedierung (s.S. 10).

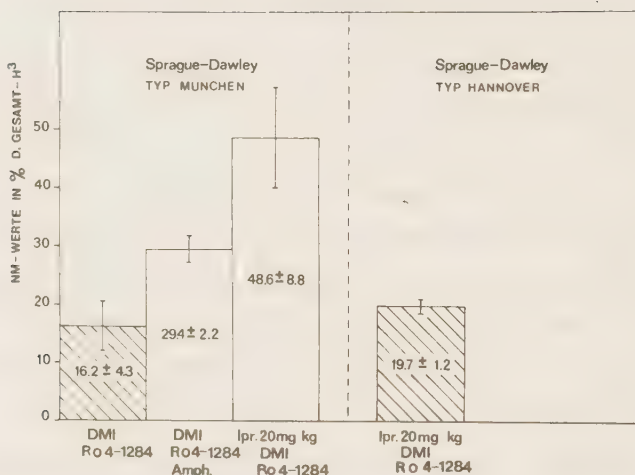
Dosierungen, Anzahl der Tiere und Standartabweichungen siehe Tabellen I und II.

### Die weiteren Versuche zur Erhärtung der Arbeitshypothese

Die intracisternale Injektion von NM mit dem Ziel auf diese Weise den NM-Spiegel im ZNS zu erhöhen, führte zwar zu einer Durchbrechung der DMI - Ro 4-1284 Hyperaktivität; dies muß aber als unspezifischer Effekt angesehen werden, da auch NA und Dopamin zu einer Sedierung führten. Ähnliche unspezifische Reaktionen auf direkte intracisternale Applikation von verschiedenen Substanzen sind bereits beschrieben worden (FELDBERG u. SHERWOOD, 1954; SCHAIN, 1961; CHAMBERS u. ROBERTS, 1968).

Der Versuch, mit dem COMT-Hemmer Pyrogallol den NM-Spiegel zu senken, um zu sehen, ob damit der paradoxe Amphetamin-effekt verhindert werden kann, brachte nicht den gewünschten Aufschluß. Es konnte keine Senkung des NM-Spiegels erzielt werden und es zeigte sich im Verhalten kein Unterschied im Vergleich zu den Tieren mit DMI - Ro 4-1284 - Amphetamin ohne Pyrogallol. In diesem Versuch erwies sich die Hemmung der COMT durch Pyrogallol als ungenügend.

Die Ratten vom Typ "Hannover" wurden im Gegensatz zu den Ratten vom Typ "München" bei 20 mg/kg Iproniazid - DMI - Ro 4-1284 hyperaktiv. Beim Typ "Hannover" war jedoch auch NM um mehr als die Hälfte niedriger als beim Typ "München" (s. Fig. 7, S. 34). Dieses Ergebnis ist besonders interessant, weil hier trotz völlig gleicher Wirkstoffkombination verschiedene Verhalten resultiert und sich in einer, der Arbeitshypothese entsprechenden Weise, im NA-Metabolitenmuster widerspiegelt.



Figur 7: Gegenüberstellung der Normetanephrin (NM)-Werte von zwei verschiedenen Sprague-Dawley Züchtungen mit unterschiedlicher Verhaltensreaktion. (sediert= nicht schraffiert; hyperaktiv= schraffiert). Zeitl. Applikationsfolge, Dosierungen und Anzahl der Tiere s. Tabelle III. Abkürzungen: Amph. = Amphetamin; lpr. = lproniazid.

Der geringe Einfluß von p-Chlorphenylalanin auf die DMI - Ro 4-1284 Hyperaktivität und den paradoxen Amphetamineffekt deutet darauf hin, daß bei diesen Reaktionen Serotonin keine entscheidende Rolle spielt. Abgesehen von der Abnahme der hyperaktiven Tiere, entspricht dieses Ergebnis demjenigen von SULSER et al. (1968), der auch keinerlei Einfluß von p-Chlorphenylalanin auf die DMI - Ro 4-1284 Hyperaktivität oder auf die Amphetaminerregung fand. Im Gegensatz zu diesem Befund steht jedoch das Ergebnis mit Brom-LSD, da hier eindeutig ein dämpfender Einfluß auf die Hyperaktivität zu beobachten war. Immerhin ließ sich der paradoxe Amphetamineffekt noch deutlich auslösen.

### Der Mechanismus der Amphetaminwirkung auf den NA-Stoffwechsel

Die Diskussion um die Wirkung des Amphetamin auf den NA-Stoffwechsel im ZNS ist noch im Gange und es existiert noch keine bewiesene oder allgemein anerkannte Theorie. Man hat bisher im Wesentlichen fünf Wirkungsmechanismen erörtert: Die anfangs angenommene direkte Wirkung am Rezeptor kann heute ausgeschlossen werden (SULSER et al., 1966; CARLSSON, 1970). Ein gesteigerter NA-Turnover konnte nur bei einer hohen, jedoch nicht bei einer niedrigen Dosis beobachtet werden (FUXE u. UNGERSTEDT, 1968). Eine Hemmung des NA-Rücktransportes dürfte ebenfalls erst bei einer Amphetamin-dosis von über 10 mg/kg eine entscheidende Rolle spielen (GLOWINSKI et al., 1966; FUXE u. UNGERSTEDT, 1968) und kann die Wirkung bei einer geringeren Dosis nicht erklären (CARLSSON, 1970). Da die Hemmung der MAO in vitro nachgewiesen ist (BLASCHKO et al., 1937; IVERSEN et al., 1966), wurde dieser Effekt auch für die Wirkung in vivo immer wieder erörtert. Allerdings konnte mit einer einzigen Amphetamin-dosis von 5 mg/kg in vivo keine MAO-Hemmung beobachtet werden (GLOWINSKI, 1970). Als der wahrscheinlichste Mechanismus wird heute der Freisetzeffekt diskutiert. Hierbei wird angenommen, daß die Freisetzung von NA vorwiegend aus funktionellen Bindungsstellen im extragranulären Zytoplasma stattfindet (STOLK u. RECH, 1967; FUXE u. UNGERSTEDT, 1968; CARLSSON, 1970). Eventuell wirkt eine niedrige und eine hohe Dosis unterschiedlich auf die einzelnen Speicherreservoirs, bei jedoch gleicher Wirkung auf den funktionellen "pool" (GLOWINSKI, 1970).

Aus den Versuchsergebnissen der vorliegenden Arbeit ist eine erschöpfende Deutung der Wirkung des Amphetamin auf das NA-System nicht möglich, da endogene Turnoverstudien nicht durchgeführt wurden. Bezüglich MAO-Hemmung und Freisetzeffekt lassen sich jedoch Aussagen machen. So bewirkt eine Hemmung der MAO im NA-Stoffwechsel eine Abnahme sowohl der DH-, als auch der MH-Verbindungen (s. auch Versuche mit Iproniazid). Im Gegensatz dazu haben alle in Tabelle I aufgeführten Versuche mit Amphetamin im Verhältnis zur Kontrolle, bzw. zur gleichen Wirkstoffkombination ohne Amphetamin einen verminderten DH- bei erhöhtem MH-Wert:

|                               |                                   |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Kontrolle : Ampnetamin        | - DH 100% : 74% - MH 100% : 173%  |
| Ro 4-1284 : Ro 4-1284 - Amph. | - DH 242% : 100% - MH 161% : 306% |
| DMI : DMI - Amph.             | - DH 93% : 60% - MH 135% : 251%   |

Diese Befunde sprechen gegen eine Hemmung der MAO durch Amphetamin und sind lediglich Ausdruck des gesteigerten extraneuronalen NA-Abbaues, der als Folge des verstärkten Freisetzeffektes durch Amphetamin zu erklären ist. Auch eine Hemmung des NA-Rücktransportes würde einen verstärkten extraneuronalen Abbau bewirken. Da jedoch in allen Versuchen die konstante, relativ niedrige Dosis von 3 mg/kg Amphetamin verwendet wurde, dürfte dieser Effekt, nach den oben erwähnten Ergebnissen anderer Autoren, nicht entscheidend beteiligt sein. Die vorliegenden Resultate stehen somit im Einklang mit der Ansicht, das der Freisetzeffekt die Hauptwirkung des Amphetamin auf das NA-System ist.

## Z u s a m m e n f a s s u n g

Mit Desmethyl-Imipramin und Benzoquinolizin läßt sich bei Ratten ein Hyperaktivitätssyndrom erzeugen, welches mit Amphetamin durchbrochen und in anhaltende Sedierung übergeführt werden kann. Dieser sog. paradoxe Amphetamin-effekt wurde in der vorliegenden Arbeit besonders in seiner Beziehung zum adrenergen System des Zentralnervensystems untersucht.

Die Analyse des Noradrenalin-Stoffwechsels wurde mit exogenem, Tritium-markiertem Noradrenalin durchgeführt. Die Auftrennung der einzelnen Metabolite erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie.

Das bemerkenswerteste Ergebnis ist der starke Anstieg des Normetanephrin unter den Bedingungen des paradoxen Amphetamineffektes. Dieser Anstieg des Normetanephrin ist die Folge der sich, bezüglich des extraneuronalen Abbaus des Noradrenalin, verstärkenden Wirkungsmechanismen von Desmethyl-Imipramin, Benzoquinolizin und Amphetamin. Der hohe Normetanephrin-Spiegel wird für die Sedierung beim paradoxen Amphetamineffekt verantwortlich gemacht. Dazu wird postuliert, daß ein hohes Normetanephrinangebot in der Lage ist, Noradrenalin an seiner physiologischen Funktion am Rezeptor der postsynaptischen Membran bei der Erregungsüberleitung zu hindern.

Wahrscheinlich findet eine kompetitive Hemmung am Rezeptor statt. Dies kann aus den weiteren Versuchen, z.B. mit Iproniazid, geschlossen werden, da sich herausstellte, daß jeweils auch die Höhe des Noradrenalin-Spiegels bei der Sedierung eine Rolle spielt.

Die Beteiligung anderer in Frage kommender, biogener Amine, insbesondere des Serotonins, am paradoxen Amphetamin-effekt, konnte weitgehend ausgeschlossen werden.

Der paradoxe Amphetamineffekt wird als spezieller Fall der allgemeinen Möglichkeit angesehen, daß die extreme Freisetzung eines Neurotransmitters nicht eine verstärkt Reaktion zur Folge haben muß, sondern auch, durch eigene Stoffwechselprodukte an der Reizübertragung gehindert, den gegenteiligen Effekt haben kann.

# L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Andén, N.E., A.Carlsson and J.Häggendal: Adrenergic Mechanisms. Ann.Rev.Pharmacol. 9, 119-134 (1969)
- Axelrod, J.: Amphetamine: metabolism, physiological disposition and its effects on catecholamine storage. In: Amphetamine and related compounds, ed.by E.Costa and S.Garattini, pp.207-216, New York; Raven Press 1970
- Baird, J.R.C.: The effects of (+)-amphetamine and (+)-phenmetrazine on the noradrenaline and dopamine levels in the hypothalamus and corpus striatum of the rat. J.Pharm. Pharmacol. 20, 234-235 (1968)
- Bischoff, C.: Über eine therapeutische Verwendung der sog. "Weck-Amine" in der Behandlung schizophrener Erregungszustände. Mschr.Psychiat.Neurol. 121, 329-344 (1951)
- Bradley, C.: The behavior of children receiving benzedrine. Am.J.Psychiat. 94, 577-585 (1937)
- Brodie, B.B., M.H.Bickel and F.Sulser: Desmethylinipramine, a new type of antidepressant drug. Med.Exp. 5, 454-458 (1961)
- Burks, H.F.: Effect of amphetamine therapy on hyperkinetic children. Arch.gen.Psychiat. 11, 604-609 (1964)
- Carlsson, A., M.Lindqvist, K.Fuxe and T.Hököfelt: Histochemical and biochemical effect of diethyl-di-thiocarbamate on tissue catecholamines. J.Pharm.Pharmacol. 18, 60-62 (1966)
- Carlsson, A.: Amphetamine and brain catecholamines. In: Amphetamine and related compounds, ed.by E.Costa and S.Garattini, pp. 289-300, New York: Raven Press 1970
- Carlton, P.L.: Potentiation of behavioral effects of amphetamine by imipramine. Psychopharmacologia (Berl.). 2, 364-376 (1961)

- Chambers, D.M. and D.J.Roberts: Some pharmacological effects on noradrenaline and its metabolites injected into cerebral ventricles in mice. *Proc.Brit.Pharmac.Soc.* 9-11.7, 56-57 (1968)
- Conners, C.K. and L.Eisenberg: Effect of dextroamphetamin on children. *Arch.gen.Psychiat.* 17, 478-485 (1967)
- Cutts, K.K. and H.H.Jasper: Effect of benzedrine sulfate and phenobarbital on behavior problem children with abnormal *elektroencephalogramm*. *Arch.Neurol.Psychiat.* 41, 1138-1145 (1939)
- Dahlström, A. and J.Häggendal: Studies on the transport and life-span of amine storage granules in a peripneral adrenergic neurosystem. *Acta physiol.scand.* 67, 278-285 (1966)
- Day, M.D. and M.J.Rand: Evidence for a competitive antagonism of guanethidine by dexamphetamine. *Brit.J.Pharmacol.* 20, 17-28 (1963)
- Eble, J.N. and A.D.Rudzik: The blockade of the pressor response to tyramine by amphetamine in the reserpin-treated dog. *J.Pharmacol.exp.Ther.* 153, 62-69 (1966)
- Eisenfeld, A.J., J.Axelrod and L.Krakoff: Inhibition of the extraneuronal accumulation and metabolism of norepinephrine by adrenergic blocking agents. *J.Pharmacol.exp.Ther.* 156, 107-113 (1967)
- Feldberg, W. and S.L.Sherwood: Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat. *J.Physiol.(Lond.)*. 123, 148-167 (1954)
- Fuxe, K. and U.Ungerstedt: Histochemical studies on the effect of (+)-amphetamine, drugs of the imipramin group and tryptamine on 5-HT neurons after intraventricular injection of catecholamines and 5-HT. *Eur.J.Pharmacol.* 4, 135-144 (1968)
- Fuxe, K. and U.Ungerstedt: Histochemical, biochemical and functional studies on central neuroamines after acute and chronic amphetamine administration. In: *Amphetamine and related compounds*, ed.by E.Costa and S.Guarattini, pp. 257-288, New York: Raven Press 1970

- Giese, J., E.Rüther and N.Matussek: Quantitative estimation of  $H^3$ -Norepinephrine and its metabolites by thin-layer chromatography. *Life Sci.* 6, 1975-1982 (1967)
- Lindsley D.B. and C.E.Henry: The effects of drugs on behavior and the elektro-encephalograms of children with behavior disorders. *Psychosom.Med.* 4, 140-149 (1942)
- Glowinski, J. and J.Axelrod: Effects of drugs on the uptake, release and metabolism of  $H^3$ -norepinephrine in the rat brain. *J.Pharmacol.* 149, 43-48 (1965a)
- Glowinski, J., I.J.Kopin and J.Axelrod: Metabolism of  $H^3$ -norepinephrine in the rat brain. *J.Neurochem.* 12, 25-30 (1965b)
- Glowinski, J. and L.Iversen: Regional studies of catecholamines in the rat brain (I). *J.Neurochem.* 13, 655-663 (1966a)
- Glowinski, J., J.Axelrod and L.Iversen : Regional studies of catecholamines in the rat brain (IV). Effects of drugs on the disposition and metabolism of  $H^3$ -norepinephrine and  $H^3$ -dopamine. *J.Pharmacol.* 153, 30-41 (1966b)
- Glowinski, J. and L.Iversen: Regional studies of catecholamines in the rat brain (III). *Biochem.Pharmacol.* 15, 977-985 (1966c)
- Glowinski, J. and R.Baldessarini: Metabolism of Norepinephrine in the central nervous system. *Pharmac.Rev.* 18, 1201-1238 (1966d)
- Glowinski, J.: Effects of Amphetamine on various aspects of catecholamine metabolism in the central nervous system of the rat. In: Amphetamine and related compounds, ed.by E.Costa and S.Guarattini, pp.301-316, New York: Raven Press (1970)
- Haefely, W., A.Hürlimann und H.Thoenen: Scheinbar paradoxe Beeinflussung von peripheren Noradrenalinwirkungen durch einige Thymoleptika. *Helv.physiol.pharmac.Acta* 22, 15-33 (1964)

- Hamberger, B.: Reserpin-resistant uptake of catecholamines in isolated tissues of the rat. *Acta phys.scand.Suppl.* 295, 1-56 (1967)
- Iversen, L., J.Axelrod and J.Glowinski: The effect of antidepressant drugs on the uptake and metabolism of catecholamines in the brain. *Exc.Med.Int.Congr.Ser. No.* 129, 362-366 (1966)
- Matussek, N. : Wirkung von 5-Hydroxytryptophan auf zentrale adrenerge Erregung. *Naturwissenschaften* 52, 85 (1964)
- Matussek, N. und E.Rüther: Wirkungsmechanismus der Reserpinumkehr mit Desmethylimipramin. *Med.Pharmac.* 12, 217-225 (1965)
- Matussek, N.: Hirnamine und psychotrope Pharmaka. *Umschau* 12, 400-405 (1966)
- Matussek, N. and M.Linsmayer: The effect of lithium and amphetamine on desmethylimipramin-Ro 4-1284 induced motor hyperactivity. *Life Sci.* 7, 371-375 (1968)
- McLean, J.R. and M.McCarthy: Effekt of d-amphetamine on rat brain noradrenaline and serotonin. *Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.)* 107, 77-79 (1961)
- Osborne, M and E.B.Sigg: Effects of imipramine on the peripheral autonomic system. *Archs int.Pharmacodyn.* 129, 273-289 (1960)
- Randrup, A. and I.Munkvad: On the relation of tryptaminic and serotonergic mechanisms to amphetamine induced behaviour. *Acta pharmacol (Kbh.)* 21, 272-282 (1964)
- Randrup, A. and I.Munkvad: Biochemical, anatomical and physiological investigations of stereotyped behaviour induced by amphetamines. In: *Amphetamine and related compounds*, ed.by E.Costa and S.Guarattini, pp. 695-714, New York: Raven Press 1970
- Robertis, E.de : Ultrastructure and Cytochemistry of the synaptic region. *Science* 156, 907-911 (1967)
- Rossum, J.M.v. and F.Simons: Locomotor activity and anorexogenic action. *Psychopharmakologia (Berl.)* 14, 248-254 (1969)

- Ross, S.B. and Ö.Haljasmaa: Catechol-o-methyl transferase inhibitors. In vivo innhibition in mice. Acta pharmacol. (Kbh) 21, 215 -225 (1964)
- Schaeppi, U.: Die Beeinflussung der Reizübertragung im peripheren Sympathicus durch Tofranil. Helv.physiol. pharmacol.Acta 18 , 545-562 (1960)
- Schain, R.J.: Some effects of monoamino oxidase inhibitor upon changes produced by centrally administered amines. Brit.J.Pharmacol. 17, 261-266 (1961)
- Scheckel, C.L. and E.Boff: Behavioral effects of interacting imipramine and other drugs with d-amphetamine, cocaine and tetrabenazine. Psychopharmacologia (Berl) 5, 198-208 (1964)
- Sedvall, G.C., K.K.Weise and I.J.Kopin: The rate of norepinephrine synthesis measured in vivo during short intervals; influence of adrenergic nerve impulse activity. J.Pharmacol.exp.Ther. 159, 274-282 (1968)
- Smith, C.B.: Effects of d-amphetamine upon brain amine content and locomotory activity of mice. J.Pharmacol. exp.Ther. 147, 96-102 (1965)
- Spector, S.: Modification of sympathetic function. Inhibitors of endogeneous catecholamine biosynthesis. Pharmacol.Rev. 18, 599-609 (1966)
- Stevens, D.A., O.Resnick and D.M.Krus: The effect of p-chlorphenylalanin, a depletor of brain serotonin, on behaviour. Life Sci. 6, 2215-2220 (1967)
- Stille, G.: Zur pharmakologischen Prüfung von Antidepressiva. Arzneimittelforschung, Suppl. 14, 534-537 (1964)
- Stolk, J.M. and R.H.Rech: Enhanced Stimulation effects of d-amphetamine on the spontaneous locomotor activity of rats treated with reserpine. J.Pharmacol.exp.Ther. 158, 140-149 (1967)

- Sulser, F., M.H.Bickel and B.B.Brodie: The action of desmethyylimipramine in counteracting sedation and cholinergic effects of reserpine-like drugs. *J.Pharmacol. exp.Ther.* 144, 321-330 (1964)
- Sulser, F. and F.Soroko: On the role of rate of brain norepinephrine release in the antibenzoquinolizine action of desmethyylimipramine. *Psychopharmacologia (Berl)* 8, 191-200 (1965)
- Sulser, F., M.L.Owens and J.V.Dingell: On the mechanism of amphetamine potentiation by desimipramine. *Life Sci.* 5, 2005-2010 (1966)
- Sulser, F., M.L.Owens, M.R.Norvich and J.V.Dingell: The relative role of storage and synthesis of brain norepinephrine in the psychomotor stimulation evoked by amphetamine or by desimipramine and tetrabenazine. *Psychopharmacologia (Berl)* 12, 322-332 (1968)
- Udenfriend, S. Tyrosine hydroxylase. *Pharmacol.rev.* 18, 43-51 (1966)
- Vogt, M.: The concentration of Sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J.Physiol. (Lond)* 123, 451-481 (1954)
- Weil-Malherbe, H., J.Axelrod and G.Whitby: The blood-brain barrier for catecholamines in different regions of the brain. In: *Regional Neurochemistry*, ed. by S.S.Kety and J.Elkes, pp. 284-292, Oxford: Pergamon Press 1961
- Weiner, N., P.R.Draskóczy and W.R.Burack: The ability of tyramine to liberate catecholamines in vivo. *J.Pharmacol. exp.Ther.* 137, 47-55 (1962)
- Weissmann, A., B.K.Koe and S.V.Tenen: Antiamphetamine effects following inhibition of tyrosine hydroxylase. *J.Pharmacol. exp.Ther.* 157, 339-348 (1966)
- Zrull, J.R., J.C.Westman, B.Arthur and D.L.Rice: A comparison of diazepam, d-amphetamine and placebo in the treatment of hyperkinetic syndrome in children. *Am.J.Psychiat.* 121, 388-389 (1964)

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bisher in folgenden  
Publikationen veröffentlicht:

Ladisich, W., H.Volbehr and M.Matussek: Paradoxical  
amphetamine effect in hyperactive rats in relation to  
norepinephrine metabolism. *Neuropharmacology* 9, 303-310  
(1970)

Ladisich, W., H.Volbehr and N.Matussek: Paradoxical effect  
of amphetamine on hyperactive states in correlation with  
catecholamine metabolism in brain. In: *Amphetamine and  
related compounds*, ed.by E.Costa and S.Garattini, pp. 487-  
492, New York: Raven Press 1970

## L e b e n s l a u f

- 1942        am 16. Dezember in Dessau geboren  
            Vater: Hartwig M.Volbehr, Ingenieur
- 1949        Übersiedlung nach München und Schulbeginn
- 1963        Reifeprüfung am Realgymnasium Gräfelfing bei  
            München
- 1963/64    Ableistung des Wehrdienstes
- 1964        Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-  
            Maximilians-Universität in München
- 1968        Beginn mit der Dissertationsarbeit am Max-  
            Planck-Institut für Psychiatrie in München,  
            Biochemische Abteilung.
- 1970        am 18.Dezember Absolvierung des medizinischen  
            Staatsexamens in München
- 1971/72    Tätigkeit als Medizinalassistent am Kreiskranken-  
            haus Mindelheim und am Martin-Luther-Krankenhaus  
            in Berlin (Chefarzt Prof.Witzgall). Zur Zeit  
            Tätigkeit als Assistenzarzt am Städtischen  
            Krankenhaus am Urban, Berlin (Chefarzt Prof.Vogt)







